

정상인에서 스트레스와 불안에 대한 돌외추출물의 효과와 안전성에 관한 무작위 배정 이중 맹검 임상시험

정성해^a · 이명구^b · 박미숙^b · 김재문^{a*}

충남대학교병원 신경과^a, 충북대학교 약학대학 약학과^b

(2011년 1월 2일 접수 · 2011년 6월 12일 수정 · 2011년 6월 13일 승인)

Randomized, Double-Blind Study of Efficacy and Safety of *Gynostemma pentaphyllum* Ethanol Extract in a Normal Population

Seong-Hae Jeong^a, Myung Koo Lee^b, Mi Sook Park^b, and Jae-Moon Kim^{a*}

^aDepartment of Neurology, Chungnam National University Hospital, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon 301-721, Korea

^bCollege of Pharmacy and Research Center for Bioresource and Health, Chungbuk National University, Cheongju 361-763 Korea

(Received January 2, 2011 · Revised June 12, 2011 · Accepted June 13, 2011)

The purpose of this study was to evaluate the clinical efficacy of a standardized special ethanol extract from *Gynostemma pentaphyllum* as a management for anxiety and stress of normal population. This is a two-arm, parallel-group, randomized, double blind clinical trial comparing *Gynostemma pentaphyllum* extract 200 mg bid (GP-EX, n=48) or placebo bid (n=54). The main outcome measures were the decrease in anxiety sensitivity index (ASI), the State version (S-STAI) of the Stait-Trait Anxiety Inventory (STAI) and the Trait version (T-STAT) of the STAI from baseline over a 6 weeks treatment period. In more anxious group (S-STAI50 or ASI19), the anxiety in group with GP-EX was decreased significantly than one in normal population with placebo [S-STAI50: T-STAI = from 57.7 ± 6.5 (mean ± S.D.) to 46.8 ± 11.2 in normal population with GP-EX, p=0.002 vs. from 54.1 ± 9.9 to 49.0 ± 9.6 in normal population with placebo, p>0.05; ASI19: T-STAI = from 47.2 ± 12.0 to 42.4 ± 11.1 in normal population with GP-EX, p=0.022 vs. from 48.7 ± 11.5 to 46.0 ± 10.4 in normal population with placebo, p>0.05]. The most frequently reported adverse reactions considered possibly related to treatment were mild gastrointestinal events. GP-EX is more effective than placebo and is well tolerated as a therapy for anxiety and stress of normal population.

□ Key words - *Gynostemma pentaphyllum*, anti-anxiety, anti-stress, ASI, S-STAI, T-STAI.

불안은 많은 사람들이 일생 동안 적어도 한번 이상 경험할 수 있는 증상이다. 가벼운 불안은 시간이 지나면 자연스럽게 해소되기 때문에 별로 문제가 되지 않을 수 있으나 불안이 심해져 시간이 지나도 해소되지 않고 적절한 치료를 받지 못할 경우 만성화되어 삶의 질 저하를 가져오게 된다. 한국인의 불안 리서치(2006) 결과에 의하면 전체 1,000명중 59명이 치료가 필요한 정도의 불안을 경험하였다고 답하였고, 이중 19%의 응답자들만이 불안관련 치료를 받고 있었다.¹⁾ 특히 우리 나라의 경우 감정표현을 제대로 하지 못하고 불

안한 감정을 속으로 억제하는 문화적 분위기로 인해 불안이 신체적 증상으로 표현되는 경향이 높았다. 즉, 소화불량, 두통, 어지럼, 심계항진 등을 호소하여, 상당수의 환자들이 단순한 신체질환으로 스스로 판단, 의사쇼핑(doctor shopping)이나 검사중독 등에 빠져 있는 것으로 나타났다. 또한, 현대 사회를 살아감에 있어 남녀노소에 관계없이 많은 사람들이 스트레스를 받고 있으며, 비단 개인 수준에서의 고통뿐만 아니라, 불필요한 소비창출로 인해 경제적인 손실을 유발하여 사회적으로 많은 비용 손실을 야기한다.^{2,3)} 또한, 만성 스트레스에 노출될 경우 교감신경계가 지나치게 오랫동안 활성화되어 고혈압, 관상동맥 질환이 유발될 가능성이 높아지는 것으로 알려져 있다.^{4,5)} 이에 그간 과도한 스트레스와 불안에 대한 여러 가지 해결방법이 논의되어 왔으나, 뚜렷한 합의점은 형성되지 않은 상태이며 여러 가지 약물 요법이 제시되

Correspondence to : 김재문

충남대학교병원 신경과의학과
(301-721) 대전광역시 중구 대사동
Tel: +82-42-280-7806, Fax: +82-42-252-8654
E-mail: jmoonkim@cnu.ac.kr

고 있다.³⁾

최근 우리나라를 비롯한 극동지역에 많이 분포하는 것으로 알려진 돌외(*Gynostemma pentaphyllum* Makino, *Gynostemmae* Herba, Cucurbitaceae, 덩굴차: GP)는 다년생 식물로서, 주성분은 gypenosides, flavonoids 등을 함유하고 있으며, 항산화에 의한 혈관내피세포 보호, 면역기능조절, 항염증, 지구력 증진 효과가 있다고 알려져 있다.⁶⁾ 돌외 분말(2.5-3 g, 정제 또는 캡셀제) 제제를 이용한 기관지염증에 대한 임상시험이 있었으며,⁶⁾ gypenosides-함유 주성분(20-60 mg/2-3회/일)은 심혈관계 질환, 고지혈증에 임상적으로 효과가 있다고 보고되었다.⁷⁾ 또한 돌외추출물은 만성스트레스 동물모델에서 스트레스에 의한 지구력, 악력 및 면역기능 저하, 불안작용에 대한 개선작용을 나타내었다.⁸⁻¹⁰⁾ 이는 돌외가 스트레스의 유해반응에 대한 방어작용/저항력 증진작용 및 항불안작용을 나타낼 수 있을 것을 시사하고 있으나 인체에서의 그 효능에 대해서는 아직 연구되지 않았다. 따라서 본 연구에서는 정상인에서 돌외추출물 복용에 따른 스트레스/불안지수의 변화 및 생체 호르몬 변화를 통한 효능을 검증하고, 이와 관련한 안전성에 대하여 검토하였다.

실험 방법

대상

본 연구는 전향적, 이중맹검, 위약대조, 단일기관 임상시험(인체적용시험)으로서, 충남대학교병원 내원객과 직원을 대상으로 실시하였다. 주요 내과적, 신경정신과적 질환의 병력이 없는 20세 이상의 성인남녀를 대상으로 하였으며, 연구에 앞서 신경학적 검진을 포함한 이학적 검진을 시행하였으며, 다음과 같은 경우는 제외하였다. (1) 평가 기간 동안의 증상이 약물 중단 현상, 대사질환, 두부외상, 알코올 중독 등에 의한 것으로 추정되는 경우 (2) 임신부나 수유부 (3) 출혈 위험성이 있는 약물을 복용하는 경우 (4) 면역억제제를 복용하는 경우 (5) 연구자가 판단할 때 이 연구에 참여함으로써 환자의 안녕에 위협이 되거나 연구 종료 시 믿을 수 없는 평가 결과를 초래한다고 생각되는 경우 (6) 스스로 혹은 보호자의 도움으로 시험약을 복용할 수 없거나 스트레스 지수를 표현하지 못하는 경우 (7) 연구에 동의하지 않는 경우.

대상 기준에 맞는 피험자는 총 144명이 모집되었고, 스크리닝탈락 피험자는 10명, 중도탈락 피험자는 32명 이었다 (Figure 1). 선정된 피험자는 난수표를 이용하여 돌외투여군과 대조군(위약군)으로 무작위 배정되었으며, 연구자와 피실

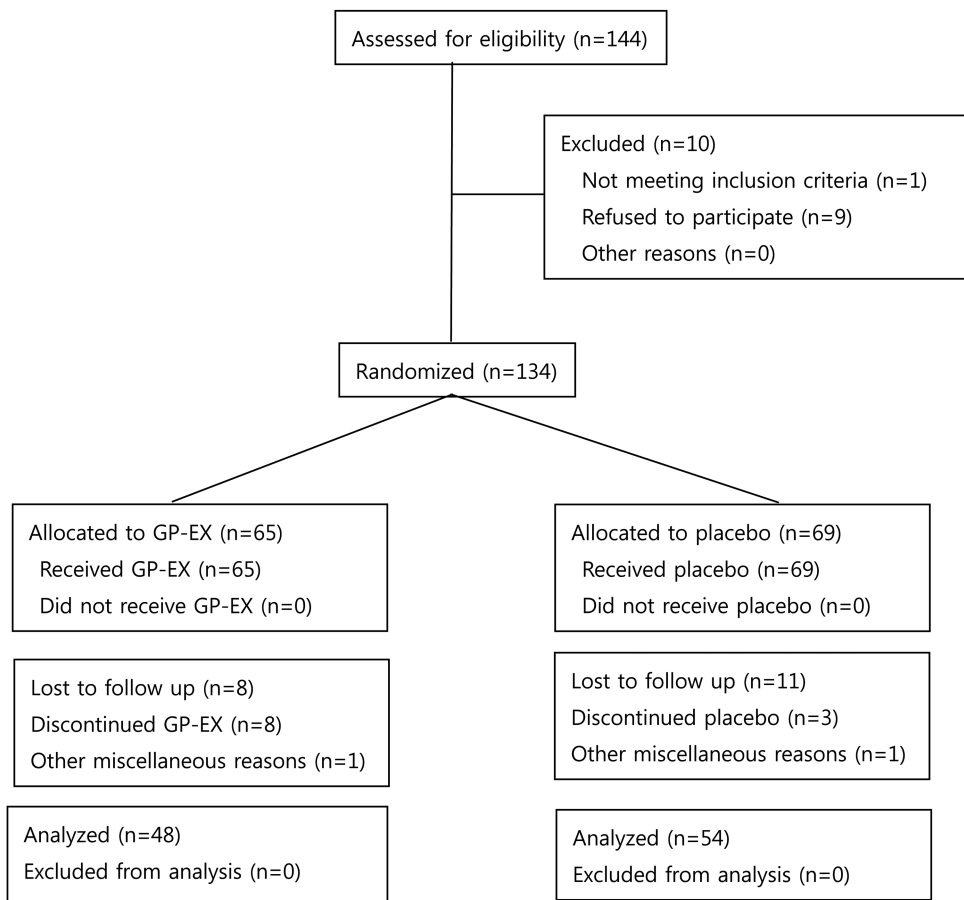


Fig. 1. Flow diagram.

험자 모두 투약되고 있는 정제의 위약 여부를 모르도록 이중 맹검법을 이용하였다. 또한, 본 연구는 헬싱키윤리기준과 임상시험기준을 준수하여 수행되었으며 임상시험계획서는 충남대학교병원 임상시험심사위원회(IRB No. 0908-75, 2009.9)의 승인하에, 모든 피험자에게 충분한 설명을 하고 동의를 구하여 수행하였다.

약물과 용량

투여약물(돌외 에탄올 추출물, 200 mg/캡셀) 및 위약은 (주)명성바이오텍/(주)렉스진바이오텍으로부터 제공받았다. 돌외 투여군은 돌외 에탄올 추출물 (200 mg/캡셀)을 6주 동안 1일 2회(1회 1 캡셀) 투여 받았다(1일 400 mg). 대조군(위약군)은 모양과 성상이 동일한 위약제제를 돌외투여군과 같은 용법으로 투약 받았다. 복용 순응도를 확인하기 위하여 매 방문 때마다 피험자로부터 복용하지 않은 시험약물의 개수를 확인하여 다음과 같이 평가하여 증례기록서에 기록하였으며, 70% 이상 복용한 경우 적합하다고 평가하였다.

$$\text{순응도} = (\text{처방 받은 약물 수} - \text{복용하지 않은 약물 수}) / \text{처방 받은 약물 수} \times 100$$

시험 절차와 임상평가

피험자들은 첫 방문(0주) 과 6주에 임상병리/호르몬검사(liver/kidney function test, total blood count assay, cortisol, insulin, prolactin)와 불안과 스트레스 정도를 평가 받았다. 치료 3주째에도 내원하게 하여 상담을 통해 이상반응 유무를 확인하고, 시험지속 여부를 결정하였으며, 불안과 스트레스 정도를 평가 받았다.

불안과 스트레스 평가

불안과 스트레스의 정도는 Spielberger의 State-Trait Anxiety Inventory(STAI)¹¹⁾ 설문을 이용하여 평가하였다. STAI은 각 4 점 척도로 구성된 상태불안(State version of STAI, S-STAI)을 측정하는 20개 문항과 특성불안(Trait version of STAI, T-STAI)을 측정하는 20개 문항으로 구성되어 있다. Spielberger는 불안장애를 진단하는 절단점을 평균 50점, 표준편차 10점으로 보고하였으며, 20-80점 범위 내에서 점수가 높을수록 불안 수준이 높다고 평가하였다.^{11,12)} 본 연구에서도 평균 50 점 이상인 경우 불안이 심한 군으로 정의하였다.

또한, 불안정도의 평가는 불안민감 지수(Anxiety Sensitivity Index, ASI) 설문을 이용하여 측정하였으며,¹³⁾ 불안의 인지적, 정서적, 신체적 영역을 포함하는 총 16개 문항으로 구성되어 있으며 ASI 값이 높을 수록 불안정도가 심한 것을 의미한다. 일반인의 ASI의 범위는 보고마다 차이가 있으나 본 연구에서는 14.2-22.5점, 평균 19점 이상인 경우 불안상태가 높은 것으로 판단하였다.^{13,14)}

Table 1. Baseline characteristics (per protocol data set, n=102) of normal population randomized to one of two groups after end of run-in period.

	GP-EX group (n=48)	Placebo group (n=54)	p Value
Age (y)	46.0±15.6	43.7±15.4	>0.05
Height (cm)	161.8± 8.2	161.9±8.3	>0.05
Weight (kg)	60.1±10.5	61.1±8.1	>0.05
Gender (% M/F)	33.3/66.7	29.6/70.4	>0.05
Compliance (%)	91.4	92.1	>0.05
S-STAI	42.9±11.3	44.9±12.4	>0.05
T-STAI	43.9±11.8	45.1±11.7	>0.05
ASI	26.5±15.4	24.4±15.6	>0.05
Insulin (mLU/ml)	20.0±28.8	23.1±27.6	>0.05
Cortisol (mg/dL)	9.5±5.3	9.4±4.7	>0.05
Prolactin (ng/mL)	10.7±12.8	10.4±9.0	>0.05

GP-EX group was administered GP-EX (ethanol extract of *Gynostemma pentaphyllum*; 400 mg/day) for 6 weeks. The results represented as mean ± S.D. F; female, S-STAI; State version of the State-Trait Anxiety Inventory, T- STAI; Trait version of the State-Trait Anxiety Inventory, ASI; Anxiety Sensitivity Index. The significance was calculated using the values between GP-EX group and placebo group (unpaired t-test).

통계분석

연구결과에 대한 통계적 분석은 각 항목의 변수에 대하여 t-test를 이용하였으며 유의수준은 p<0.05 미만으로 정의하였다(version 17.0, SPSS, Chicago, IL).

실험 결과

두 그룹 사이의 추적 관찰 피험자의 특성 및 이상반응

돌외투여군과 대조군 간의 성별(남:여)은 1: 2.2 이며, 평균 나이는 44.8±15.4세로 나이 등의 인구학적 정보에는 유의한 차이가 없었으며(Table 1), 6주까지 시험을 완료한 대상은 102 예(돌외투여군 48 예, 대조군 54 예) 이었다. 중간 탈락한 대상은 돌외투여군 26.2%, 대조군 21.7% 이었다(Figure 1, Table 1). 돌외투여군에서 메스거림(1예), 복부팽만(3예), 속 쓰림(2예), 설사(1예) 등의 소화기계 증상(9례)이 보고되었고, 졸림(1례)과 불면(1례)이 보고되었으며, 대조군에서는 설사(2례), 복부팽만(2례) 등의 부작용을 호소하여 연구에서 제외되었다(Table 2). 시험제품 투여 후 일반혈액검사 및 기타 검사상 이상 소견은 없었으며, 치료를 요하는 부작용이나 사망자는 없었다. 또한, 시험제품 순응도에서도 두 군간에 차이는 관찰되지 않았다(Table 1).

Table 2. Adverse events considered possibly related to study medication

Adverse event	GP-EX group (n=48)	Placebo group (n=54)
Diarrhea	1	2
Abdominal bloating sense	3	2
Nausea	1	0
Heartburn	2	0
Drowsiness	1	0
Insomnia	1	0

GP-EX group was administered GP-EX (400 mg/day) for 6 weeks. The results represented as the number of adverse events after the administration of GP-EX.

상태불안 지수(S-STAI)

돌외투여군은 S-STAI를 이용하여 평가한 상태불안 정도는 감소 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다(0 주→6 주: 42.9±11.3 → 41.3±10.7, n=48, p>0.05). 내원 당시 S-STAI 값이 50점 이상인 대상군을 불안이 높은 군으로 재분류하였을 때, 돌외투여군과 대조군에서 각각 29.2%(n=14/48) 및 38.9%(n=21/54)가 이에 해당하였다. 이들 군에서 투여에 따른 효과를 비교하는 경우에, 돌외투여군에서 투여 전후 의미 있는 불안의 감소를 보였으나, 위약여부에 따른 차이는 없었다(0 주 → 6 주: 돌외투여군, 55.6±7.9 → 49.3±9.9, n=14, p<0.05; 대조군, 57.1±5.4 → 50.9±7.3, n=21, p<0.05) (Figure 2).

특성불안 지수(T-STAI)

T-STAI를 이용한 특성불안 정도는 돌외투여군(0 주 → 6 주:

43.9±11.5 → 40.2±11.5, n=48, p<0.05) 및 대조군(0 주 → 6 주: 45.1±11.7 → 41.3±10.9, n=54, p<0.05)에서 투여에 따라 감소 경향을 보였으나 위약여부에 따른 차이는 없었다. 그러나, 불안 정도가 상대적으로 높은 50점(S-STAI 값, 0 주) 이상 군에서만 비교하는 경우, 각 군에서 내원 시(0주)와 투여 종료 시(6주)에 특성불안 정도를 비교할 때, 돌외투여군(0 주 → 6 주: 57.7±6.5 → 46.8±11.2, n=14, p=0.002)에서 대조군(0 주 → 6 주: 54.1±9.9 → 49.0±9.6, n=21, p>0.05)에 비하여 통계적으로 유의하게 감소하였다(Figure 3). 또한, ASI를 이용하여 불안이 심한 군(ASI≥19)을 분류하였을 때에도, 돌외투여군에서만 투여에 따라 통계적으로 유의한 불안의 감소를 보였다(돌외투여군; 0 주 → 6 주: → 42.4 n=34, p<0.05 vs. 대조군; 0 주 → 6 주: 48.7±11.5 → 46.0±10.4, n=33, p>0.05) (Table 3).

불안민감 지수(ASI)

ASI는 돌외투여군(0 주 → 6 주: 26.5±15.4 → 21.2±15.1, n=48, p<0.05) 및 대조군(0 주 → 6 주: 24.4±15.6 → 20.4±13.9, n=54, p<0.05)에서 치료에 따라 감소하였으며, 돌외투여군에서 더 감소하였으나 대조군과 비교시 유의한 차이는 없었다. 또한 불안이 상대적으로 심한 군(ASI≥19)의 경우에도 ASI(Table 4)와 S-STAI는 돌외투여군이 대조군보다 더 감소하였으나 대조군과 비교시 유의한 차이는 없었다[S-STAI; 돌외투여군(0 주 → 6 주: 46.2±10.7 → 43.8±10.4, n=34, p>0.05) vs. 대조군(0 주 → 6 주: 49.7±11.2 → 47.5±8.8, n=33, p>0.05)].

Hormone 수치 변화

본 연구에서 스트레스와 불안에 관련된다고 알려진

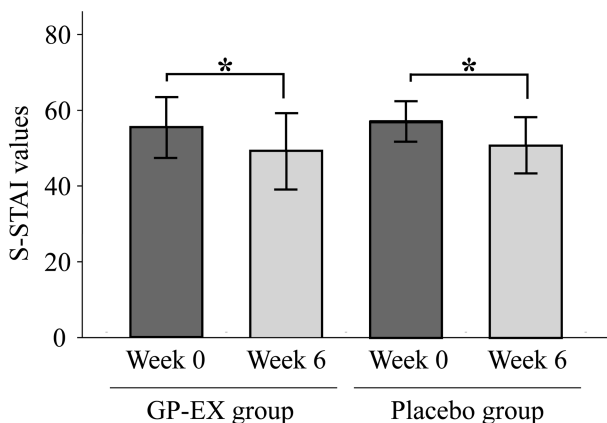


Figure 2. Change of S-STAI values in normal population according to administration of GP-EX (400 mg/day). S-STAI values were calculated using the values of more than 50 (S-STAI≥50). The results represented as mean ± S.D. (GP-EX group, n=14; placebo group, n=21). *p<0.05: week 0 vs week 6 (paired t-test).

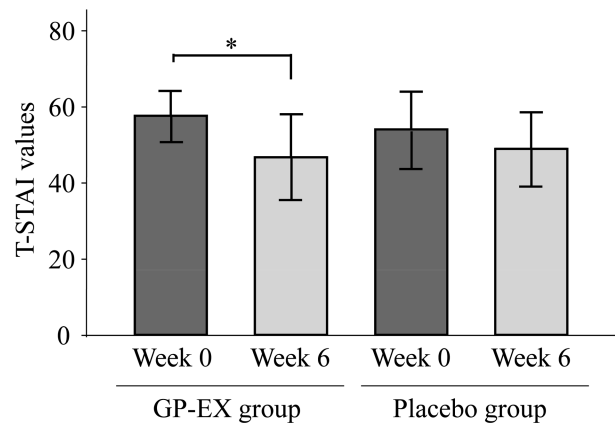


Figure 3. Change of T-STAI values in more anxious normal population according to administration of GP-EX (400 mg/day). T-STAI values were calculated using the group of S-STAI values of more than 50 (S-STAI≥50). The results represented as mean ± S.D. (GP-EX group, n=14; placebo group, n=21). *p<0.05: week 0 vs week 6 (paired t-test).

Table 3. Effects of GP-EX on T-STAI values in normal population

Classification		Week 0	Week 6	p Value ¹⁾	p Value ²⁾
GP-EX group	(n=34)	47.2±12.0	42.4±11.1	0.022*	0.178
Placebo group	(n=33)	48.7±11.5	46.0±10.4	0.234	

GP-EX group was administered GP-EX (400 mg/day) for 6 weeks. T-STAI values were calculated using the group of ASI values of more than 19. The results represented as mean ± S.D. ¹⁾ The significance was calculated using the values between week 0 and week 6. *p<0.05: week 0 vs week 6 (paired t-test). ²⁾ The significance of difference was calculated using the values between GP-EX group and placebo group at week 6 (unpaired t-test).

Table 4. Effects of GP-EX on ASI values in normal population

Classification		Week 0	Week 6	p Value ¹⁾	p Value ²⁾
GP-EX group	(n=34)	33.9±11.7	25.6±15.3	0.001*	0.700
Placebo group	(n=33)	34.6±10.0	27.0±13.1	0.004*	

GP-EX group was administered GP-EX (400 mg/day) for 6 weeks. The results were calculated using the group of ASI values of more than 19 and represented as mean ± S.D. ¹⁾ The significance was calculated using the values between week 0 and week 6. *p<0.05: week 0 vs week 6 (paired t-test). ²⁾ The significance of difference was calculated using the values between GP-EX group and placebo group at week 6 (unpaired t-test).

Table 5. Comparison of cortisol, insulin and prolactin levels in serum according to administration of GP-EX

	GP-EX group (n=48)		Placebo group (n=54)		p Value ¹⁾	p Value ²⁾
	Week 0	Week 6	Week 0	Week 6		
Cortisol (µg/dL)	20.0±28.8	28.5±56.9	23.1±27.6	27.7±31.4	>0.05	>0.05
Insulin (µLU/ml)	9.5±5.3	10.2±6.2	9.4±4.7	9.7±7.9	>0.05	>0.05
Prolactin (ng/ml)	10.7±12.8	9.7±5.5	10.4±9.0	12.5±20.4	>0.05	>0.05

GP-EX group was administered GP-EX (400 mg/day) for 6 weeks. The levels of cortisol, insulin and prolactin in serum of normal population were measured using assay kit from Chungnam National University Hospital. The results represented as mean ± S.D. ¹⁾ The significance was calculated using the values between week 0 and week 6 (paired t-test). ²⁾ The significance of difference was calculated using the values between GP-EX group and placebo group at week 6 (unpaired t-test).

cortisol, insulin, prolactin 등의 농도는 돌외투여군 및 대조군 간에 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Table 5).

고 찰

돌외는 박과 속의 다년생 식물로서 차 및 음료로서 사용되고 있다. 임상시험에서는 돌외 분말제제(2.5-3 g)를 이용한 기관지염증에 대한 치료효과와, gypenosides 함유분획(80% 함유; 투여용량, 20-60 mg/2-3회/일)을 이용한 심혈관계 질환 및 고지혈증에 대한 개선작용이 보고되었다.^{6,7)} 돌외의 물추출물은 투여용량(6-750 mg/kg, rats, 24 주, 경구투여) 범위에서 독성반응(체중감소, 장기변화 및 간 기능 등)을 나타내지 않았으며,¹⁵⁾ 돌외의 주정추출물은 스트레스 부가 및 신경퇴행성 질환 동물모델(rats 및 mice)에서 투여용량(20-100 mg/kg) 및 투여기간(3-4 주)의 범위에서 체중감소, 설사, 치사 등의 부작용은 관찰되지 않았다.^{8,9)} 또한, 돌외의 주성분군인 gypenosides는 조직중의 부신, 뇌, 심장, 비장 등에 주로 분포된 후 가수분해되어 배설되고 있음이 보고되었다.⁶⁾ 따라서 본 연구에서는 돌외 주정추출물을 이용하여 임상시험제제(200 mg/

캡셀, 1일 2회 투약)을 제조하고 임상시험을 시행하였으며, 임상시험 기간의 시험제품 투여한 후 일반혈액검사 등에 의한 이상소견, 치료를 요하는 부작용은 나타나지 않았다.

돌외 함유 제제는 임상시험에서 고지혈작용,^{6,7)} 동물시험에서는 스트레스-유도 악력 및 면역기능의 감소에 대한 개선작용 및 스트레스-유도 불안에 의한 운동량 감소 증상에 대한 개선작용 등이 보고되고 있다.⁸⁻¹⁰⁾ 그러므로 본 연구에서는 정상인을 대상으로 돌외추출물의 불안과 스트레스에 대한 효과와 안전성에 대해 위약을 사용한 대조군과 비교해 보고자 하였다. 그 결과 상태불안 지수가 상대적으로 높은 돌외 투여군(S-STAI 값, 50점 이상)에서 S-STAI와 함께 T-STAI가 투여 전(0 주)에 비해 투여 종료(6 주) 시에 유의하게 감소하여 호전됨을 확인할 수 있었다(Figure 2 및 3). 또한, ASI가 높은 군(ASI≥19)에서 불안민감도가 감소하였으며(Table 4), 이들에게 특성불안 지수(T-STAI)는 대조군에 비하여 유의하게 감소하였다(Table 3). 이는 돌외추출물의 항불안 효과와 스트레스 대처 능력 강화 효과를 시사한다. 이는 기존의 스트레스 동물실험에서 관찰된, 지구력 강화, 악력 증가, 면역력 개선 효능 결과를 인체에 적용, 확인한 유일한 임상시

험이라는 데 그 의의가 있다고 할 수 있겠다. 그러나, 위약군에서도 시험제곱투여 전후에 유의한 불안지수의 감소가 일부 관찰되었으므로, 돌외투여군에서 불안의 감소가 돌외추출물의 투여에 따른 생리학적 활성 변화에 의한 치료 효과라기보다 위약효과(placebo effect)일 가능성을 배제하지 못한다고 사료되지만, 상태불안이 상대적으로 심한 군(S-STAI 값, 50점 이상) 및 불안민감도가 높은 군(ASI 값, 19점 이상)에서 비교하여 보면 돌외투여군과는 달리 대조군에서는 T-STAI가 투약 전후(0, 6주)에 유의적으로 변화하지 않았다(Figure 3, Table 3).

정신심리학적으로 상태불안 지수는 현재의 불안상태를 나타내는 지표이며, 특성불안 지수는 향후 전개될 불안상황에 대한 대처능력을 평가하는 항목이라고 할 수 있다. 즉, 상태불안(state anxiety)이란 염려나 긴장으로 발생한 즉각적인 정서상태(temporary condition)로 현재 발생한 상황에 따라 변하는 정서상태이며, 특성불안(trait anxiety)이란 객관적으로 위협적이지 않은 상황을 위협적으로 느끼는 것으로 후천적으로 습득되어 성격화된 행동경향(more general and long-standing quality)을 말하며, 불안뿐만 아니라 내재적 우울의 요소를 포함한다고 알려져 있다.^{11,12)}

또한, 불안민감성(anxiety sensitivity)은 불안증상이 해로운 신체적, 사회적, 정신적인 결과를 가지고 있다는 믿음으로, 그 결과로 인한 불안 관련 두려움으로 정의되고 있으며, ASI 값이 높은 경우 불안상태로 평가되어 두려움의 불안, 공황상태로의 유병율이 높은 것으로 보고되고 있다.^{13,14)}

따라서, 돌외투여군에서 상태불안 및 불안민감 지수뿐만 아니라 특성불안이 의미 있게 호전된 결과는 불안에 대한 즉각적인 반응뿐만 아니라, 향후 전개될 불안에 대한 대처능력이 향상되었음을 시사한다고 볼 수 있으며, 대조군(위약)과 구별되는 효능이라 할 수 있기 때문에, 돌외추출물은 스트레스와 같은 외부자극으로 인한 불안 증상에 대한 개선 효능, 불안에 대한 치료효과, 즉 항불안 효능이 있다고 할 수 있다.

불안과 스트레스는 삶의 질을 떨어뜨리고 잠재적으로는 치명적일 수 있는 질병이며, 심리적인 스트레스가 시사하부뇌하수체-부신 축의 조절 장애를 가져오게 되고, 이로 인해 방출된 신경내분비 호르몬이 염증 또는 알레르기 반응을 일으켜 정상인뿐 아니라 각종 만성질환을 발생, 악화시키는 요인이 된다. 또한, 만성질환 환자의 경우 정상인에 비해 불안과 스트레스가 심하다고 알려져 있다.¹⁶⁻¹⁹⁾ 본 연구에 참여한 전체 실험군에서 돌외추출물을 투약하는 경우 대조군에 비해 유의한 불안지수의 감소가 관찰되지 않은 것은, 임상시험에 참여한 전체 대상군이 기저상태의 스트레스 지수나 불안 정도가 높지 않은 정상인이 포함된 연구라는 점이 요인일 수 있다. 본 연구에서 불안이 높은 군(S-STAI ≥ 50 및 ASI ≥ 19)에서만 유의한 차이가 관찰된 것이 이를 뒷받침한다고 볼 수 있다. 따라서, 돌외추출물의 투여는 비단 정상인뿐만

아니라, 불안과 스트레스가 심한 만성질환 환자에서도 유용할 것으로 기대할 수 있으며, 이중 만성두통 환자의 불안 증상에 대한 개선작용이 인정되고 있다(자료 미제시).

본 연구에서는 주관적 불안과 스트레스 정도와 함께 생체 호르몬의 변화를 기대하였으나, 투여에 따른 cortisol, prolactin, insulin 등의 관련 호르몬의 일관된 결과를 확인할 수 없었다. 이는 인체 내에서 확인된 스트레스 관련 호르몬의 변화 양상은 피험자들이 주관적으로 느끼는 스트레스, 불안과 같은 심리지표의 변화와는 독립적으로 나타날 가능성을 지니고 있는 것으로 볼 수 있으며, 또한, 호르몬은 일주기에 따라 변동이 있으므로 이를 고려하지 않은 채혈 등의 방법론적 제한으로 인한 결과일 수 있어, 향후 관련 연구 시 고려되어야 할 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점으로는 다음과 같은 점들을 고려할 수 있다. 첫째, 본 연구는 정상인을 대상으로 한 연구로 피험자 중 스트레스를 많이 받으리라 추정되는 집단이 다수 포함되지 않았다는 점이다. 총 102명의 정상인이 돌외투여군과 대조군(위약군)으로 각각 48명 및 54명이 최종 선정되었으며, 이들 중 스트레스를 많이 받는 군(S-STAI ≥ 50)은 각각 14명 및 21명으로 적은 수에 해당하였다. 둘째, 실험 참여자들의 돌외추출물 및 대조약(위약)의 복용기간이 6주로 비교적 짧아 시험제곱 투여에 따른 효과가 나타나지 않았을 가능성이 있다. 셋째, 본 연구에 사용한 선별검사 도구인 STAI는 세계적으로 신뢰도와 타당도가 검증된 검사 방법으로 국내 실정에 맞게 표준화되었으나, 환자 스스로가 본인의 상태를 설문 조사를 통해 평가하여 불안상태를 선별하는 것이 전문가의 정확한 진단을 대신할 수 있을 것인가에 대한 의문이 있다.¹⁶⁾ 마지막으로 연구에 참여한 피험자들의 스트레스나 우울, 불안감 등에 영향을 줄 수 있는 생물학적 및 신체적 요인, 심리적 요인, 환경적 요인 등을 복합적으로 고려함에도 불구하고, 이에 대한 평가나 실험기간 도중 이러한 조건을 일정하게 유지하는 것이 현실적으로 용이하지 않아 돌외가 스트레스 반응에 미치는 영향을 정확히 평가하는 데 어려움이 있을 수 있다.

하지만, 본 연구는 인체 내에서 돌외추출물의 스트레스에 대한 방어, 항불안 효과와 안전성에 대하여, 대조군(위약)과 비교하여 진행한 최초의 이중맹검 연구에 의한 임상시험으로서 의미가 있다고 생각되며, 향후 불안, 스트레스가 많은 특정군을 대상으로 한 연구를 통해 본 결과에 대한 검증이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

본 연구는 돌외추출물을 이용한 이중맹검 연구로 임상시험에서 만성 스트레스 및 불안을 감소시키는 효능과, 그에 따른 안전성을 보여 준 최초의 연구이다

감사의 말씀

본 연구는 지식경제부-한국산업기술평가원 지원 지역혁신 센터사업(RIC) '생물건강산업개발연구센터' 및 (주)명성바이오텍의 연구비(2009-2010)로 수행되었음.

참고문헌

1. 정상근, 권준수. 한국인의 불안: 불안 리서치 결과보고. *Anxiety Mood* 2006; 2: 115-121.
2. Kalia M. Assessing the economic impact of stress-the modern day hidden epidemic. *Metabolism* 2002; 51(6 Suppl 1): 49-53.
3. Lecrubier Y. The burden of depression and anxiety in general medicine. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 84-9): 10-1.
4. Light KC, Koepke JP, Obrist PA, *et al.*, Psychological stress induces sodium and fluid retention in men at high risk for hypertension. *Science* 1983; 220(4595): 429-31.
5. Vrijkotte TG, van Doornen LJ, de Geus EJ. Effects of work stress on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability. *Hypertension* 2000; 35(4): 880-6.
6. Razmovski-Naumovski V, Huang TH-W, Tran VH, *et al.*, Chemistry and pharmacology of *Gynostemma pentaphyllum*. *Phytochem Rev* 2005; 4: 197-219.
7. Blumert A, Liu J. *Jiagulan*, China's immortality herb, Torchlight Publishing, 1999; 66-71.
8. Choi HS, Lim SA, Park MS, *et al.*, Ameliorating effects of the ethanol extracts from *Gynostemma pentaphyllum* on electric footshock stress. *Kor J Pharmacogn* 2008; 39: 341-6.
9. Im SA, Choi HS, Hwang BY, *et al.*, Augmentation of Immune Responses by oral administration of *Gynostemma pentaphyllum* ethanol extract. *Kor J Pharmacogn* 2009; 40(1): 35-40.
10. Choi HS, Shin KS, Choi SO, *et al.*, Ameliorating effects of herbal ethanol extract from *Gynostemma pentaphyllum* on chronic stress-induced anxiety in mice. *Kor J Pharmacogn* 2011; 42(1): 32-7.
11. Knight RG, Waal-Manning HJ, Spears GF. Some norms and reliability data for the State-Trait Anxiety Inventory and the Zung Self-Rating Depression scale. *Br J Clin Psychol* 1983; 22 (Pt 4): 245-9.
12. Bieling PJ, Antony MM, Swinson RP. The State-Trait Anxiety Inventory, Trait version: structure and content re-examined. *Behav Res Ther* 1998; 36(7-8): 777-88.
13. Reiss S, Peterson RA, Gursky DM, *et al.*, Anxiety sensitivity, anxiety frequency and the prediction of fearfulness. *Behav Res Ther* 1986; 24: 1-8.
14. Peterson RA, Plehn K. Measuring anxiety sensitivity. In S. Taylor, *Anxiety sensitivity: Theory, research, and treatment of the fear of anxiety*. Mahwah NJ Erlbaum, 1999: 61-81.
15. Attawish A, Chivapat S, Phadungpat S, *et al.*, Chronic toxicity of *Gynostemma pentaphyllum*. *Fitoterapia* 2004; 75: 539-51.
16. Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol* 1991; 100(3): 316-36.
17. Mancuso CA, Wenderoth S, Westermann H, *et al.*, Patient-reported and physician-reported depressive conditions in relation to asthma severity and control. *Chest* 2008; 133(5): 1142-8.
18. Sauro KM, Becker WJ. The stress and migraine interaction. *Headache* 2009; 49(9): 1378-86.
19. Bohlmeijer E, Prenger R, Taal E, *et al.*, The effects of mindfulness-based stress reduction therapy on mental health of adults with a chronic medical disease: a meta-analysis. *J Psychosom Res* 2010; 68(6): 539-44.